

Faculdades Integradas de Patos
Curso de Medicina
v. 4, n. 1, jan/mar 2019, p. 1101-1112.
ISSN: 2448-1394



EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DE PARKINSON

EXPOSURE TO PESTICIDES AND PARKINSON'S DISEASE ASSOCIATION

Amanda Costa De Marchi Nammur
Faculdades Integradas de Patos – Patos- Paraíba – Brasil
amanda.nammur@gmail.com

Ana Luíza Gomes do Nascimento Batista
Faculdades Integradas de Patos – Patos- Paraíba – Brasil
analuzagnlb@gmail.com

Pammela Rikelly França Alves
Faculdades Integradas de Patos – Patos- Paraíba – Brasil
pammelarikelly@gmail.com

Thaís Araruna Lucena
Faculdades Integradas de Patos – Patos- Paraíba – Brasil
thaisalucena.fisio@gmail.com

Silas Ferreira Gomes
Faculdades Integradas de Patos – Patos- Paraíba – Brasil
silasferreirag@live.com

Milena Nunes Alves de Sousa
Faculdades Integradas de Patos – Patos- Paraíba – Brasil
minualsa@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Averiguar a relação entre a exposição crônica aos pesticidas e o desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP).

Método: Trata-se de um estudo realizado por meio do método de revisão integrativa e embasado nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medical Publisher (PUBMED) com o auxílio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) agrotóxicos e doença de Parkinson, pesticidas e Doença de Parkinson. Foram selecionadas 28 publicações, nas quais 20 foram caracterizada com efeito, 2 sem efeito e 6 inconclusivos, com informações relevantes de pesquisas realizadas entre os anos de 2012 a 2018 para a apresentação de dados relacionadas com o estudo em questão.

Resultados: A DP é uma doença neurodegenerativa que acomete o Sistema Nervoso Central e tem causa multifatorial, isto é, possui diversas influências que contribuem para seu desenvolvimento, inclusive por exposição a fatores neurotóxicos presentes no meio ambiente. Após uma avaliação dos dados, constatou-se que 71,4% (n=20) dos estudos selecionados indicaram relação da exposição prolongada de pesticidas com o desenvolvimento da doença. Esses efeitos são identificados devido a destruição de neurônios dopaminérgicos por motivos de distúrbios celulares induzidos por esses compostos químicos. Enquanto que 21,42% (n=6) apresentaram resultados inconclusivos e 7,14% (n=2) não mostraram efeitos sobre essa relação.

Conclusão: Os achados indicaram, em geral, relação entre exposição aos agrotóxicos e DP. Logo, é de suma importância o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI's) pelos trabalhadores rurais e a lavagem de produtos orgânicos pelo usuário.

Palavras-chaves: Doença de Parkinson; Pesticidas; Paraquat; Mutações; Neurotoxicity.

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between chronic exposure to pesticides and the development of Parkinson's disease (PD).

Method: This is a study carried out by means of the integrative review method and based on the Virtual Health Library (VHL) and Medical Publisher (PUBMED) platforms with the aid of the Health Sciences Descriptors (DeCS) pesticides and Parkinson's disease , pesticides and Parkinson's disease. We selected 28 publications, in which 20 were characterized with effect, 2 with no effect and 6 inconclusive, with relevant information from surveys conducted between the years 2012 to 2018 to present data related to the study in question.

Results: PD is a neurodegenerative disease that affects the Central Nervous System and has a multifactorial cause, that is, it has several influences that contribute to its development, including exposure to neurotoxic factors present in the environment. After an evaluation of the data, it was verified that 71.4% (n = 20) of the selected studies indicated a relation of the prolonged exposure of pesticides with the development of the disease. These effects are identified due to the destruction of dopaminergic neurons due to cellular disturbances induced by these chemical compounds. While 21.42% (n = 6) presented inconclusive results and 7.14% (n = 2) did not show effects on this relation.

Conclusion: The findings indicated, in general, the relationship between exposure to agrochemicals and PD. Therefore, the use of Personal Protective Equipment (EPI's) by rural workers and the washing of organic products by the user is of paramount importance.

Keywords: Parkinson's disease; Pesticides; Paraquat; Mutations; Neurotoxicity.

1. Introdução

A doença humana geralmente se manifesta como resultado de interações genéticas e ambientais complexas. No caso de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson (DP), entender como as exposições ambientais cooperam com os polimorfismos genéticos no sistema nervoso central podendo causar disfunções¹.

A DP é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum. A maioria dos casos não se origina de fatores puramente genéticos, implicando um importante papel dos fatores ambientais na patogênese da doença. Toxinas ambientais bem estabelecidas são importantes na DP e podem se incluir pesticidas, herbicidas e metais pesados. No entanto, muitos toxicantes ligados à DP e usados em modelos animais raramente são encontrados².

Nesse contexto, outros fatores como os componentes dietéticos podem representar exposições diárias e ganharam atenção como modificadores de doenças. Estudos epidemiológicos in vitro, in vivo e em humanos descobriram uma variedade de fatores dietéticos, como alimentos industrializados carente de nutrientes, que modificam o risco de DP².

Dentre os objetivos desta revisão é válido inferir sobre várias hipóteses testáveis quanto à etiologia da DP idiopática, tendo relação específica com a neurotoxicidade e patogênese do paraquat (PQ). Um grande número de estudos epidemiológicos identificou um vínculo correlativo entre a DP e a exposição a pesticidas. PQ e rotenona são os principais membros implicados com risco e incidência de DP. A natureza idiopática da DP faz com que a relação entre a exposição a pesticidas, o risco e o aumento da incidência seja difícil de interpretar. Há um risco dobrado de desenvolver DP entre os indivíduos que foram expostos a pesticidas. DP tem sido associada ao trabalho agrícola e exposições aos pesticidas em geral com alguns estudos relatando sobre exposições específicas a pesticidas³.

Ademais, a prevalência de DP aumenta mais notavelmente com a idade, mas também há alto risco para portadores de certas mutações genéticas; Algumas mutações, como a triplicação no gene da α -sinucleína, podem até causar a DP. A etiologia da DP permanece elusiva e esporádica em muitas circunstâncias. No entanto, vários fatores contribuintes importantes foram identificados no nível subcelular em casos de DP idiopática, incluindo o excesso de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A exposição a pesticidas está implicada como uma causa potencial na DP idiopática, já que a exposição ao corpo leva à competição bioquímica dentro da cadeia de transporte de elétrons das mitocôndrias e à geração de ROS. As mitocôndrias são uma importante fonte de ROS, na qual 2–4% dos elétrons escapam em condições normais, mas podem aumentar sob estresse (como a exposição PQ) ou em estados de doença. Um loop de *feedback* se forma como a disfunção mitocondrial é, por si só, ligada ao estresse oxidativo⁴.

Nessa conjuntura, os pesticidas organofosforados (OP) representam o maior grupo de inseticidas e são comumente usados na agricultura nos EUA, apesar de serem responsáveis por milhões de envenenamentos e milhares de mortes em todo o mundo. Alguns humanos que experimentaram intoxicação aguda por OP também desenvolveram sinais de parkinsonismo, sugerindo que os OP's pode ter um efeito sobre o sistema dopaminérgico do estriado, contribuindo para stress oxidativo provavelmente mediada através da inibição da colinesterase, tem havido recentemente sugestões de que PO pode perturbar as funções mitocondriais⁵.

Assim, propõe-se com esta revisão averiguar a relação entre a exposição crônica aos pesticidas e o desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP).

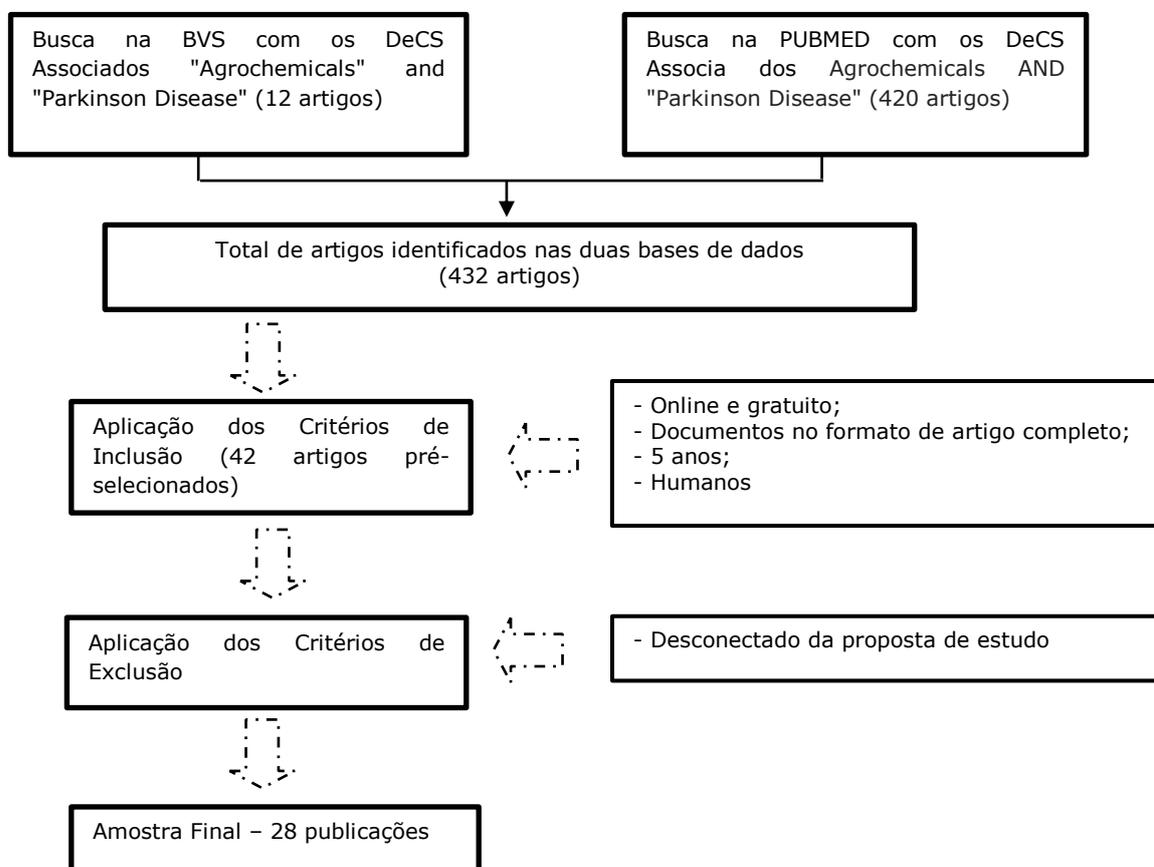
2. Métodos

A revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Apresenta as fases constituintes de uma revisão integrativa e os aspectos relevantes a serem considerados para a utilização desse recurso metodológico. Trata-se de um estudo realizado por meio de levantamento bibliográfico. As seis fases do processo de elaboração da revisão integrativa constituem-se em: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. Diante da necessidade de assegurar uma prática assistencial embasada em evidências científicas, a revisão integrativa tem sido apontada como uma ferramenta ímpar no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico.

Na primeira etapa da revisão integrativa determinou-se como questão de pesquisa: "a exposição a agrotóxicos é fator de risco para a doença de Parkinson?". Este trabalho baseou-se nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Publisher* (PUBMED) com o auxílio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para nortear, filtrar e estabelecer as ferramentas fundamentais para a elaboração do tema definido a fim de atingir os resultados finais.

Fluxograma 1: Triagem dos artigos selecionados



3. Resultados

Estatisticamente, 100% das nossas referências partiram da PUBMED e MEDLINE, em que se tornou mais variável as revistas, tendo destaque 3 artigos em Lab Invest., 3 artigos Environ Health Perspect, bem como, 2 artigos em Mol Neurobiol. Ademais, os achados foram todos em inglês e publicados nos Estados Unidos.

Quadro 1: Estudos incluídos na revisão integrativa, segundo autor(es), título do artigo, base de dados, revista(s), e principais achados

Título do Artigo	Periódico
Disease-Toxicant Interactions in Parkinson's Disease Neuropathology ¹	Neurochem Res.
Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease ²	Biomed Res Int.
Job exposure matrix (JEM)-derived estimates of lifetime occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson's disease ³	Arch Environ Occup Health.
Multifactorial theory applied to the neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease ⁴	Lab Invest.
The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk ⁵	Occup Environ Med
Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model ⁶	Mol Neurobiol
Genome-wide gene-environment interaction analysis of pesticide exposure and risk of Parkinson's disease ⁷	Parkinsonism Relat Disord.
Effects of Commonly Used Pesticides in China on the Mitochondria and Ubiquitin-Proteasome System in Parkinson's Disease ⁸	Int J Mol Sci
Neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease ⁹	Lab Invest.
Microstructural changes in the substantia nigra of asymptomatic agricultural workers ¹⁰	Neurotoxicol Teratol
Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease ¹¹	Neurology
Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation ¹²	Environ Health Perspect
What doesn't kill you... ¹³	Sci Am.
Unveiling the role of the pesticides paraquat and rotenone on α -synuclein fibrillation in vitro ¹⁴	Neurotoxicology
Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France ¹⁵	Environ Health Perspect.
Environmental Exposures and Parkinson's Disease ¹⁶	Int J Environ Res Public Health.
Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease ¹⁷	Int J Epidemiol
Genetic variability in ABCB1, occupational pesticide exposure, and Parkinson's disease ¹⁸	Environ Res.
Organophosphate Pesticide Exposures, Nitric Oxide Synthase Gene Variants, and Gene-Pesticide Interactions in a Case-Control Study of Parkinson's Disease, California (USA) ¹⁹	Environ Health Perspect.
Pesticides that inhibit the ubiquitin-proteasome system: effect measure modification by genetic variation in SKP1 in Parkinson's disease ²⁰	Environ Res

Título do Artigo	Periódico
Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: a potential role in organochlorine increased risk of Parkinson's disease ²¹	Acta Neurobiol Exp (Guerras)
Editor's Highlight: Base Excision Repair Variants and Pesticide Exposure Increase Parkinson's Disease Risk ²²	Toxicol Sci.
Blood α -synuclein in agricultural pesticide handlers in central Washington State ²³	Environ Res
Agrochemicals, α -synuclein, and Parkinson's disease ²⁴	Mol Neurobiol
Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration ²⁵	Neurotoxicology
Nitration of microtubules blocks axonal mitochondrial transport in a human pluripotent stem cell model of Parkinson's disease ²⁶	FASEB journal
Response to: Neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced Parkinson's disease ²⁷	Lab Invest.
Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review protocol according to the OHAT approach for hazard identification ²⁸	Syst Rev

De acordo com o quadro 2, observa-se que no total dos artigos, 71,4% (n=20) dos estudos selecionados indicaram relação da exposição de pesticidas a Doença de Parkinson.

Quadro 2: Categorização dos estudos envolvidos

Categorias	Títulos	N	%
Categoria 1 – Sem efeito	Disease-Toxicant Interactions in Parkinson's Disease Neuropathology ¹ Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease ²	2	7,14
Categoria 2 - Inconclusivos	Genome-wide gene-environment interaction analysis of pesticide exposure and risk of Parkinson's disease ⁷ Neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease ⁹ Microstructural changes in the substantia nigra of asymptomatic agricultural workers ¹⁰ Environmental Exposures and Parkinson's Disease ¹⁶ Pesticides that inhibit the ubiquitin-proteasome system: effect measure modification by genetic variation in SKP1 in Parkinson's disease ²⁰ Response to: Neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced Parkinson's disease ²⁷	6	21,42
Categoria 3 – Com efeito	Job exposure matrix (JEM)-derived estimates of lifetime occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson's disease ³ Multifactorial theory applied to the neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease ⁴ The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk ⁵ Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model ⁶ Effects of Commonly Used Pesticides in China on the Mitochondria and Ubiquitin-Proteasome System in Parkinson's Disease ⁸ Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease ¹¹	20	71,4

	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation¹² - What doesn't kill you...¹³ - Unveiling the role of the pesticides paraquat and rotenone on α-synuclein fibrillation in vitro¹⁴ - Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France¹⁵ - Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease¹⁷ - Genetic variability in ABCB1, occupational pesticide exposure, and Parkinson's disease¹⁸ - Organophosphate Pesticide Exposures, Nitric Oxide Synthase Gene Variants, and Gene-Pesticide Interactions in a Case-Control Study of Parkinson's Disease, California (USA)¹⁹ - Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: a potential role in organochlorine increased risk of Parkinson's disease²¹ - Editor's Highlight: Base Excision Repair Variants and Pesticide Exposure Increase Parkinson's Disease Risk²² - Blood α-synuclein in agricultural pesticide handlers in central Washington State²³ - Agrochemicals, α-synuclein, and Parkinson's disease²⁴ - Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration²⁵ - Nitration of microtubules blocks axonal mitochondrial transport in a human pluripotent stem cell model of Parkinson's disease²⁶ - Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review protocol according to the OHAT approach for hazard identification²⁸ 		
--	---	--	--

4. Discussão

Os resultados encontrados no presente estudo foram baseados em categorias: com efeito, sem efeito e inconclusivo. Constatou-se nesta revisão que a maior parte dos estudos selecionados indicou relação da exposição de pesticidas e DP^{3-6,8, 11-15, 17-19, 21-26, 28}. Entretanto, 21,42% (n=6) apresentaram resultados inconclusivos^{7,9-10,16,20,27} e 7,14% (n=2) não mostraram efeitos sobre essa relação¹⁻².

A doença de Parkinson é uma doença multifatorial, isto é, possui diversas influências que contribuem para seu desenvolvimento, seja através de informações provindas do material genético que envolve o genótipo ou por exposição a fatores neurotóxicos presentes no meio ambiente. Além disso, ela é caracterizada como sendo uma doença neurodegenerativa, na qual se observa a destruição de neurônios dopaminérgicos, principalmente na via nigroestriatal, a responsável pela coordenação motora. Isso é resultado de uma disfunção celular, na qual à medida que a transmissão do impulso elétrico e químico desses neurônios vão cessando, identifica-se o surgimento

de distúrbios do movimento, o que inclui tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e perturbação da marcha¹⁶.

Nesse contexto, vale ressaltar a conexão do surgimento do Parkinson com a exposição aos pesticidas, tornando-se laborioso pela inadequada avaliação ao longo da vida de trabalhadores rurais e consumidores de produtos contaminados, pois a maioria dos estudos baseia-se com base em autorrelato, o que pode ser prejudicado, provavelmente, pelo viés da memória. Por isso, faz-se necessário ter o conhecimento a nível celular das possíveis disfunções provocadas pelos pesticidas a fim de reunir mais evidências e obter maior confiabilidade entre a relação²⁴.

A palavra pesticida se refere a uma mistura de compostos químicos com a finalidade de evitar ou controlar pragas, ervas daninhas ou bugs²⁴ e de acordo com os dados das pesquisas realizadas, a DP pode ser induzida, primordialmente, pelo estresse oxidativo por meio do contato excessivo de diversas substâncias químicas reativas com as células nucleares do corpo humano, tanto diretamente em decorrência à inalação perante o contato frequente dos trabalhadores rurais quanto indiretamente pelos alimentos consumidos sem a devida higienização.

Dessas substâncias químicas usadas em plantações, é válido destacar o 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio (paraquat), um herbicida semelhante estruturalmente a outro composto de indução de parkinsonismo e agente neurotóxico, o 1-metil-4-fenil-1,2,3-tetra-hidropiridina (MPTP). O MPTP está diretamente relacionado com o comprometimento do sistema extrapiramidal – uma rede neural localizado na medula espinhal, que faz parte do sistema motor envolvido na coordenação dos movimentos - e a geração de sinais característicos do parkinsonismo¹².

A exposição crônica e em baixas doses de paraquat vai promover o estresse oxidativo nos neurônios dopaminérgicos, assim como processos de excitotoxicidade - processo patológico pelo qual células nervosas são danificadas ou mortas por estimulação excessiva por neurotransmissores tais como glutamato e substâncias similares -, pois promove um desequilíbrio entre a acetilação e desacetilação de histonas, que é uma principal mudança epigenética na cromatina, influenciando na expressão gênica, remodelação da cromatina, sobrevivência celular e morte celular. Desse modo, a hiperacetilação vai acabar promovendo a apoptose²⁵. A partir disso, como consequência, observa-se formação de agregados de α -sinucleína, autofagia e inativação da tirosina hidroxilase, o que acarreta na diminuição da atividade dessa via⁴.

Além disso, o paraquat também foi associado a produção, a nível mitocondrial, de espécies reativas de oxigênio (ROS), dentre muitas outras espécies de mesma reatividade, como nitrogênio (RNS), ânion superóxido (O₂⁻) e NO. Desse modo, ROS/RNS, gerado como resultado de alterações mitocondriais relaciona-se com o transporte da tirosina nos processos de nitração e oxidação de metionina da a-syn,

contribuindo assim para a agregação da a-syn e levando à formação de Corpos de Lewy e neurites de Lewy. Isso caracterizar-se com um tipo de demência acompanhado de alterações no comportamento, cognição e movimento. A perda de memória nem sempre está presente nos estádios iniciais. Essa doença tem geralmente início após os 50 anos de idade e afeta cerca de 0,4% de todas as pessoas com mais de 65 anos. Nos últimos estádios da doença, muitas pessoas com Doenças Corpos de Lewy (DCL) não conseguem tratar de si sozinhas, devido ao acometimento da área nigraestriatal que se responsabiliza, justamente, pela cognição e capacidade de coordenação motora. A esperança de vida após o diagnóstico é de cerca de oito anos²⁶.

Outro principal alvo para a ação desses agentes neurotóxicos em decorrência à exposição em longo prazo ao agrotóxico é a enzima AChE, que controla ações centrais e periféricas do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Os agentes derivados organofosforados (OPs) inibem irreversivelmente o sítio esterásico (ativo) da enzima AChE, por meio de uma ligação covalente, que deixa de hidrolisar a ACh, levando a um acúmulo desta nas sinapses centrais e periféricas, promovendo hiperestimulação colinérgica, que resulta em broncorreia, fasciculação muscular e cardíaca, convulsões, depressão respiratória e morte. Características como volatilidade e a lipofilicidade garante um efeito maléfico quando em excesso, pois contrinua para uma rápida penetração desses compostos pelas vias aérea e tópica e possibilita a absorção de uma razoável concentração aptos a atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE) respectivamente, tendo como consequência uma toxicidade do sistema nervoso central. A inibição irreversível da enzima AChE é o mecanismo de ação básico destes compostos. Esta enzima, presente no sistema nervoso central e periférico, é responsável pela finalização da transmissão dos impulsos nervosos por meio da hidrólise do neurotransmissor ACh¹¹.

Sob a mesma óptica, agentes da síntese de óxido nítrico (NOS) podem promover estresse oxidativo, pois suas enzimas possuem o NO, um agente que pode chegar a danificar os neurônios, evidenciado em estudos que sua inativação podem atenuar o parkinsonismo. O Organofosforado (PO) é um tipo de pesticida utilizado para agricultura, mas atualmente também vem sendo utilizado para fins domésticos, onde também viabiliza o estresse oxidativo através do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e também tem ação na acetilcolinesterase. Devido à sua alta neurotoxicidade tem efeito altamente considerável no organismo, caracterizando risco maior para a DP. Diante disso, tanto o NO quanto o Organofosforado (PO) atuam nas vias que podem levar a DP e especula-se ainda que eles atuam de forma sinérgica, agindo irreversivelmente na respiração mitocondrial, especialmente em populações geneticamente suscetíveis. Os agentes da síntese de óxido nítrico (NOS), podem promover estresse oxidativo, pois suas

enzimas possuem o NO, um agente que pode chegar a danificar os neurônios, estudos mostram que a inativação desses NOS podem diminuir o parkinsonismo¹².

Em último momento, não menos importante, destaca-se o Organofosforado (PO), que é um tipo de pesticida utilizado na agricultura, mas atualmente também vem sendo utilizado para fins domésticos, o que os tornam ainda mais presente na população, atuando assim, como os citados anteriormente, no estresse oxidativo por meio do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e na ação na acetilcolinesterase. A Paraoxogense 1 (PON1) vai modular a sobrevivência celular após a exposição a certos estressores oxidativos, elas influenciam na metabolização dos OPs. O estudo apresenta fortes associações para a DP em participantes com certos genótipos NOS1 expostos a pesticidas OP (Doméstico e agrícola) compatíveis com a importância dos mecanismos indutores de estresse oxidativo em combinação com maior vulnerabilidade devido à baixa capacidade do metabolizador PON 1 OP¹².

5. Conclusões

A revisão permitiu identificar que na maioria dos estudos houve uma forte relação entre agrotóxicos e a DP, provocando estresses oxidativos e, como consequência a degeneração da região nigroestriatal, devido, principalmente, à exposição prolongada de substâncias nocivas presentes nos pesticidas, como o Paraquat.

Dessa forma, é de suma importância compreender a origem e a evolução dessa doença, pois assim leva-se a estratégias que forneçam a prevenção e tratamentos adequados. Devemos também levar em consideração que o Brasil é um país baseado em uma economia agrícola e, desse modo, utiliza-se de agrotóxico, entretanto, observa-se poucos estudos no país sobre essa área, o que se torna ainda fundamental esse trabalho para disseminar as informações sobre o efeito prejudicial dessas substâncias. Então, é necessário esclarecer aos trabalhadores da importância de sua proteção pela utilização de equipamentos de proteção individual (EPI's) a fim de minimizar os riscos de influência desses agentes químicos e reduzir o tempo de contato direto. Já no que tange ao grupo consumidor, é aconselhável a lavagem correta dos alimentos bem como pesquisar sobre sua origem.

Referências

1. Kwakye GF, Mcminimy RA, Aschner M. Disease-Toxicant Interactions in Parkinson's Disease Neuropathology. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1772-86.
2. Agim ZS, Cannon JR. Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:672838.

3. Liew Z, Wang A, Bronstein J, Ritz B. Job Exposure Matrix (JEM)-Derived Estimates of Lifetime Occupational Pesticide Exposure and the Risk of Parkinson's Disease. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):241-51.
4. Zhang XF, Thompson M, Xu YH. Multifactorial theory applied to the neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease. *Lab Invest*. 2016 May;96(5):496-507.
5. Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein JM, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup Environ Med*. 2014;71(4):275-281.
6. Bastías-Candia S, Zolezzi JM, Inestrosa NC. Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model. *Mol Neurobio*. 2018;3.
7. Biernacka JM, Chung SJ, Armasu SM, Anderson KS, Lill CM, Bertram L et al. Genome-Wide Gene-Environment Interaction Analysis of Pesticide Exposure and Risk of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:25-30.
8. Chen T, Tan J, Wan Z, Zou Y, Afewerky HK5, Zhang Z et al. Effects of Commonly Used Pesticides in China on the Mitochondria and Ubiquitin-Proteasome System in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12).
9. Cook AR, Botham PA, Breckenridge CB, Minnema DJ, Sturgess NC, Travis KZ. Neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease. *Lab Invest*. 2016;96:1028-29.
10. Du G, Lewis MM, Sterling NW, Kong L, Chen H, Mailman RB et al. Microstructural changes in the substantia nigra of asymptomatic agricultural workers. *Neurotoxicol Teratol*. 2014;41:60-4.
11. Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Cockburn M, Ritz B, Bronstein JM. Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(5):419-26.
12. Liu, B, Gao HM; Hong JS. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect*. 2003;111(8):1065-73.
13. Mattson MP. What doesn't kill you...*Sci Am*. 2015;313(1):40-5.
14. Maturana MG, Pinheiro AS, Souza TLF, Follmer C. Unveiling the role of the pesticides paraquat and rotenone on α -synuclein fibrillation in vitro. *Neurotoxicology*. 2015;46:35-43.
15. Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie JL, Bénatru I et al. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France. *Environ Health Perspect*. 2015;123(11):1123-9.
16. Nandipati S, Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13(9):881.

17. Narayan S, Liew Z, Paul K, Lee PC, Sinsheimer JS, Bronstein JM et al. Genetic variability in ABCB1, occupational pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Environ. Res.* 2015;143:98–6.
18. Narayan S, Sinsheimer JS, Paul KC, Liew Z, Cockburn M, Bronstein JM et al. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int. J. Epidemiol.* 2013;42(5):1476–85..
19. Paul KC, Sinsheimer J, Rhodes SL, Cockburn M, Bronstein J, Ritz B. Organophosphate Pesticide Exposures, Nitric Oxide Synthase Gene Variants, and Gene–Pesticide Interactions in a Case–Control Study of Parkinson's Disease, California (USA). *Environ Health Perspect*, v.124, n.5, p. 570-7, 2016.
20. Rhodes SL, Fitzmaurice AG, Cockburn M, Bronstein JM, Sinsheimer JS, Ritz B. Pesticides that inhibit the ubiquitin-proteasome system: effect measure modification by genetic variation in SKP1 in Parkinson's disease. *Environ Res.* 2013
21. Rossi M, Scarselli M, Fasciani I, Maggio R, Giorgi F. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: a potential role in organochlorine increased risk of Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp.*2017;77(2):113-7.
22. Sanders LH, Paul KC, Howlett EH, Lawal H, Boppana S, Bronstein JM et al. Editor's Highlight: Base Excision Repair Variants and Pesticide Exposure Increase Parkinson's Disease Risk. *Toxicol Sci.* 2017;158(1):188–98.
23. Searles NS, Checkoway H, Zhang J, Hofmann JN, Keifer MC, Paulsen M et al. Blood α -synuclein in agricultural pesticide handlers in central Washington State. *Environ Res.* 2014;136:75-81.
24. Silva BA, Breydo L, Fink AL, Uversky VN. Agrochemicals, α -synuclein, and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 2013;47(2):598-612.
25. Song C, Kanthasamy A, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy AG. Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration. *Neurotoxicology.* 2011;32(5):586-95.
26. Stykel MG, Humphries K, Kirby MP, Czaniecki C; Wang T, Ryan . et al. Nitration of microtubules blocks axonal mitochondrial transport in a human pluripotent stem cell model of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2018;32(10):5350-5364.
27. Thompson MD, Zhang XF. Response to: Neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced Thompson Parkinson's disease. *Lab Invest.*2016;96(9):1030-4.
28. Vaccari C, El Dib R, de Camargo JLV. Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review protocol according to the OHAT approach for hazard identification. *Syst Rev.* 2017;6(1):98.